

# Neurobiología de las Adicciones: Correlación Clínica

DR JUAN JOSE  
VILAPRIÑO

JORNADAS DE  
ADICCIONES DEL  
COMAHUE

2018

# CAMBIO DE PARADIGMA

- ❑ El Trastorno Adictivo es una enfermedad del cerebro recurrente que se caracteriza por una compulsión hacia la búsqueda de la droga, pérdida del control en limitar su ingesta y por sufrir estados emocionales negativos cuando no se tiene acceso a la sustancia (Koob, 2017; Koob & Volkow, 2016).
- ❑ Los Factores genéticos y ambientales interactúan activamente y tendrían importancia equivalente en el desarrollo del Trastorno (Schuebel, Gitik, Domschke, & Goldman, 2016)
- ❑ El Estrés y Trastornos psiquiátricos como los Trastornos de Ansiedad y los Trastornos del ánimo pueden incrementar la susceptibilidad y agravar su curso (Kushner et al 2009).
- ❑ La Neurobiología ( el estudio de las estructuras y de la organización de las neuronas dentro de una red de conexiones) puede proveer un marco para entender los mecanismos involucrados en las adicciones (Koob & Volkow, 2016)

# Glutamato

- Es un NT fundamental en el funcionamiento del cerebro, entre otras cosas porque es el sustrato a partir del cual se ejecutan las funciones de aprendizaje y memoria (Entre muchas otras)(Citri and Malenka, 2007).
- El uso crónico de sustancias afecta la regulación del glutamato en las concentración glial y extraglial
- En los últimos años ha adquirido un rol clave el transportador de amino acidos (EAATs) o transportador de GLU
- Este controla los niveles extracelulares de glutamato mediando , entre otras funciones , en la motivación para la búsqueda de drogas (Spencer et al 2017)
- Los niveles extracelulares varían según las sustancias ( con alcohol y con cocaína y permanece sin cambios con heroína) (Scofield et al 2016)
- De hecho por algunos autores, principalmente los Trastornos por Consumo de de Cocaína y Alcohol son considerados trastornos hiperglutamatérgicos, ya que al haber hiperactividad de EAAT 1(Hay 5 tipos) se produce un aumento de GLU extraglial (Spencer et al 2017)

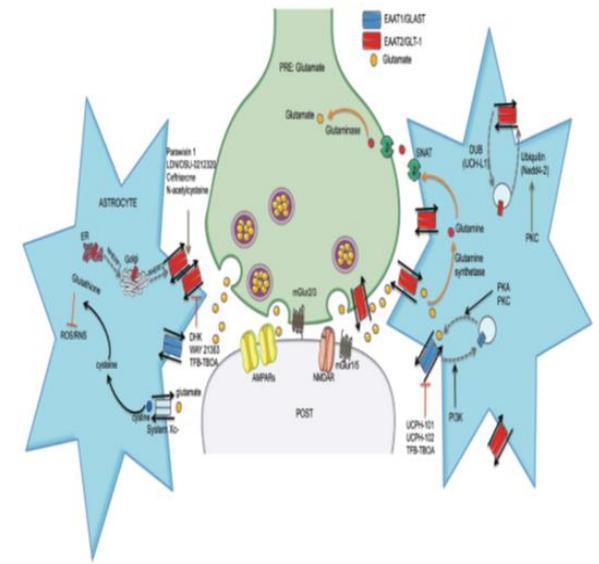
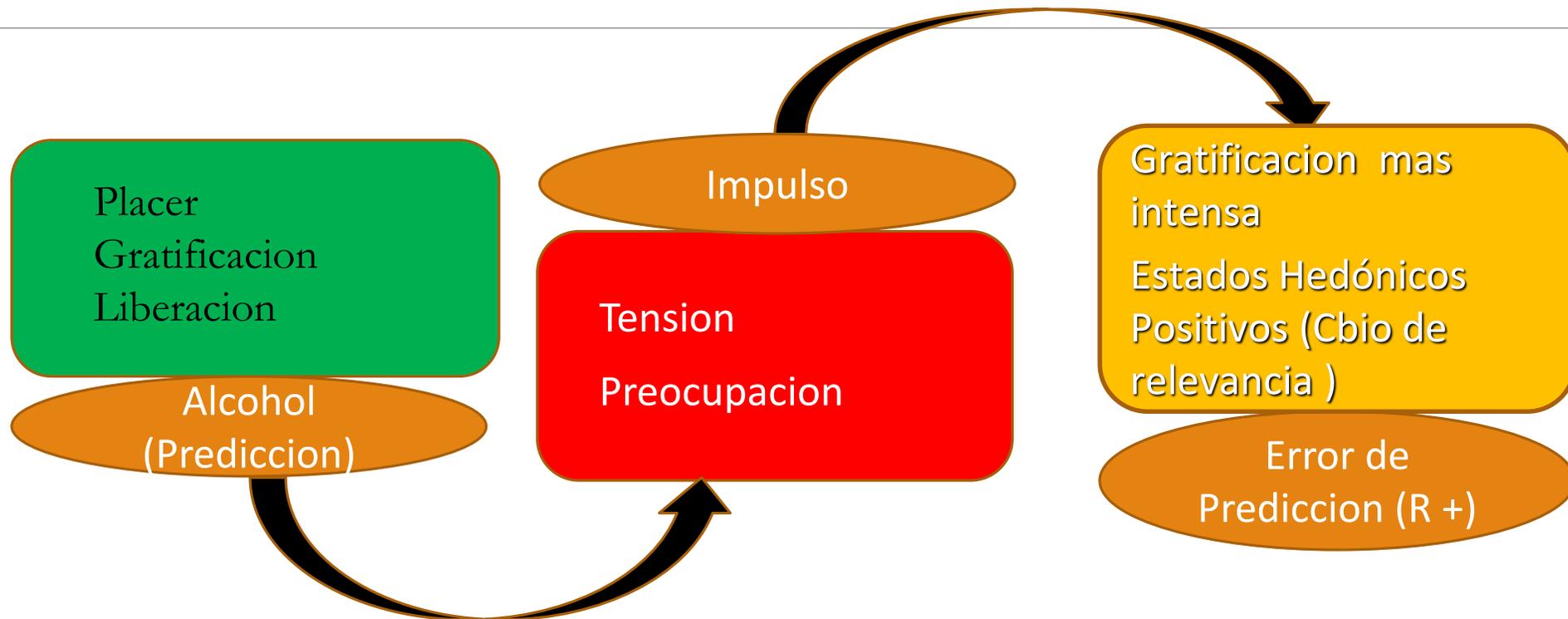


Figure 2. Glial glutamate transporters. Excitatory amino acid transporter EAAT1/GLAST (blue) is located exclusively on astrocytes and other glial cells. EAAT2/GLT-1 (red) is likewise predominately restricted to astrocytes. Orange arrows depict the glutamate-glutamine cycle associated with glutamate uptake: glutamine synthetase converts up taken glutamate to glutamine, glutamine is transported back to the glutamatergic neuron through sodium coupled amino acid transporters (SNATs), and glutamine is converted back to glutamate by glutaminase. The gray dashed arrows depict regulation of EAAT trafficking. Endosomal trafficking of EAAT1 depends on sodium-hydrogen exchanger regulatory factor 1 and 2 (NHERF1 and 2). Rapid cell surface expression of EAATs is also prominently modulated by kinase activity. Protein Kinase A (PKA) and Protein Kinase C (PKC) inhibitors decrease EAAT1 surface expression, while Phosphoinositide 3-Kinase (PI3K) inhibitors promote surface expression. EAAT1 trafficking is regulated both constitutively and inducible by inhibition of phosphoinositide 3-kinase (PI3K). Adapted with permission of Nature reviews

## Cambio de Paradigma: Del Modelo Dopaminergico del Abuso o consumo ocasional ....



**La Impulsividad** se define como una predisposición a reaccionar de manera rápida y no planificada a estímulos internos y/o externos sin contemplar las consecuencias negativas de esas reacciones hacia si mismo o los demás. Predomina en los primeros actos de consumo, posteriormente permanece pero en mucha menor medida ya que predominaría la compulsividad.

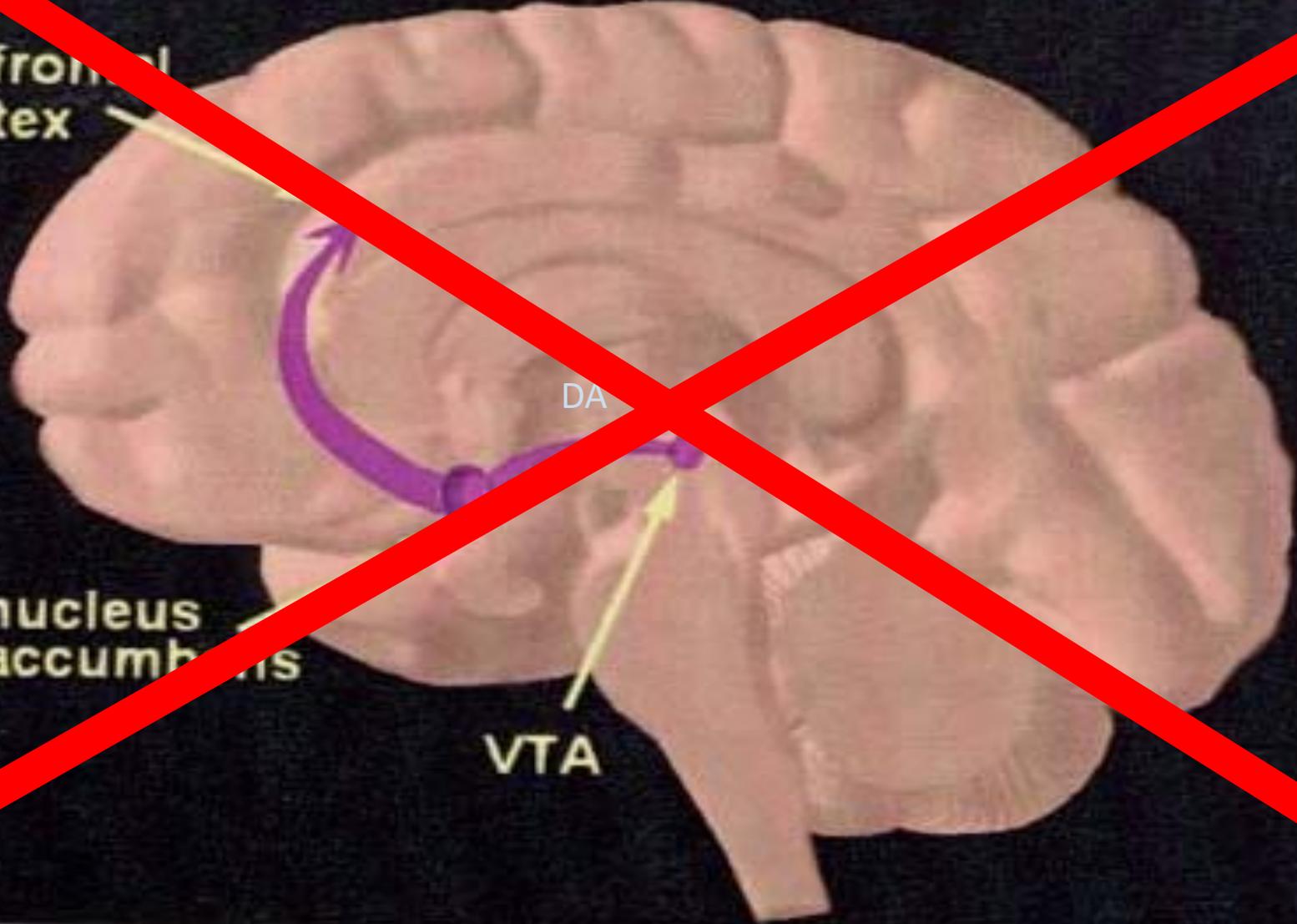
# CENTRO DE RECOMPENSA CEREBRAL

prefrontal cortex

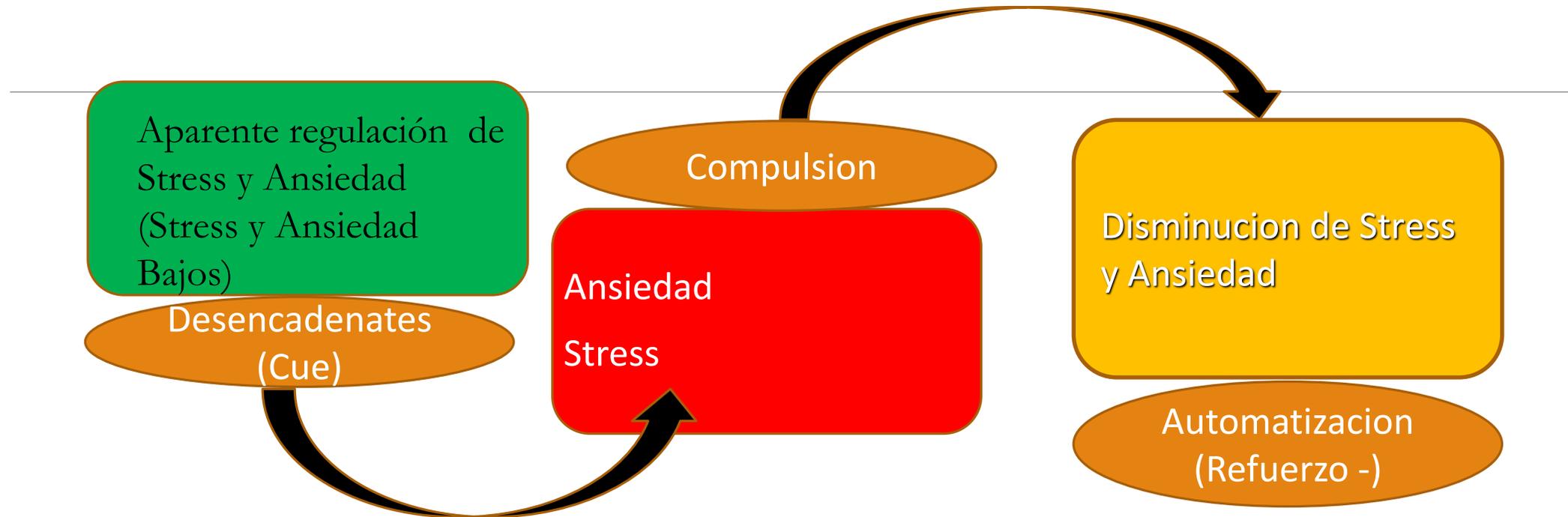
nucleus accumbens

DA

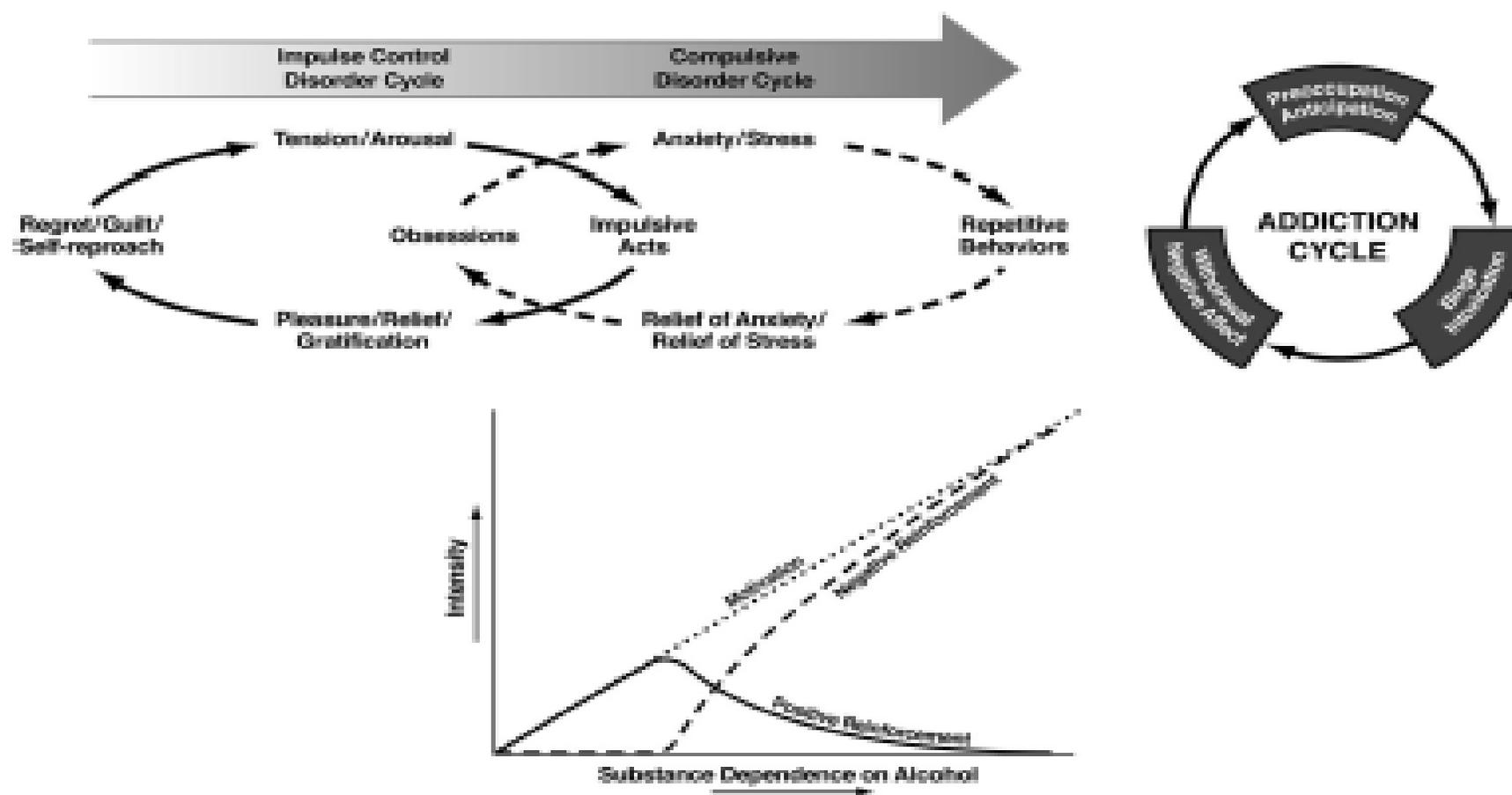
VTA



## Cambio de Paradigma: Al modelo Glutamatergico-Coticotrofico del consumo prolongado o Crónico



**Las Compulsiones** son acciones repetitivas de carácter perseverativo que son excesivas e inapropiadas. Los actos compulsivos predominan en etapas más avanzadas de los Trastornos por Consumo de Sustancias, en estas etapas predomina el afecto negativo durante la abstinencia, con estados hedónico negativos, y el consumo está en función más de obtener alivio que prosecución de placer

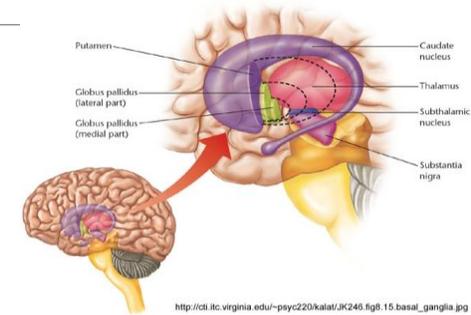


**Fig. 1** Diagram showing the stages of impulse control disorder and compulsive disorder cycles related to the sources of reinforcement. In impulse control disorders, an increasing tension and arousal occurs before the impulsive act, with pleasure, gratification, or relief during the act. Following the act, there may or may not be regret or guilt. In compulsive disorders, there are recurrent and persistent thoughts (obsessions) that cause marked anxiety and stress followed by repetitive behaviors (compulsions) that are aimed at preventing or reducing distress (American Psychiatric Association 1994). Positive reinforcement (pleasure/gratification) is more closely associated with impulse control

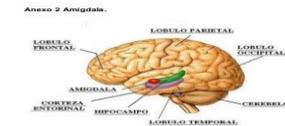
disorders. Negative reinforcement (relief of anxiety or relief of stress) is more closely associated with compulsive disorders. [Taken with permission from Koob 2013] (*top left*). Collapsing the cycles of impulsivity and compulsivity results in the addiction cycle, conceptualized as three major components: *preoccupation/anticipation*, *binge/intoxication*, and *withdrawal/negative affect* [Taken with permission from Koob 2008a] (*top right*). Change in the relative contribution of positive and negative reinforcement constructs during the development of substance dependence on alcohol. [Taken with permission from Koob 2013] (*bottom*)

# Alteraciones en tres circuitos

Ganglios Basales-Estriado- N Acc  
relacionado con los episodios de  
Intoxicacion/Embriaguez (Incentive  
salience)



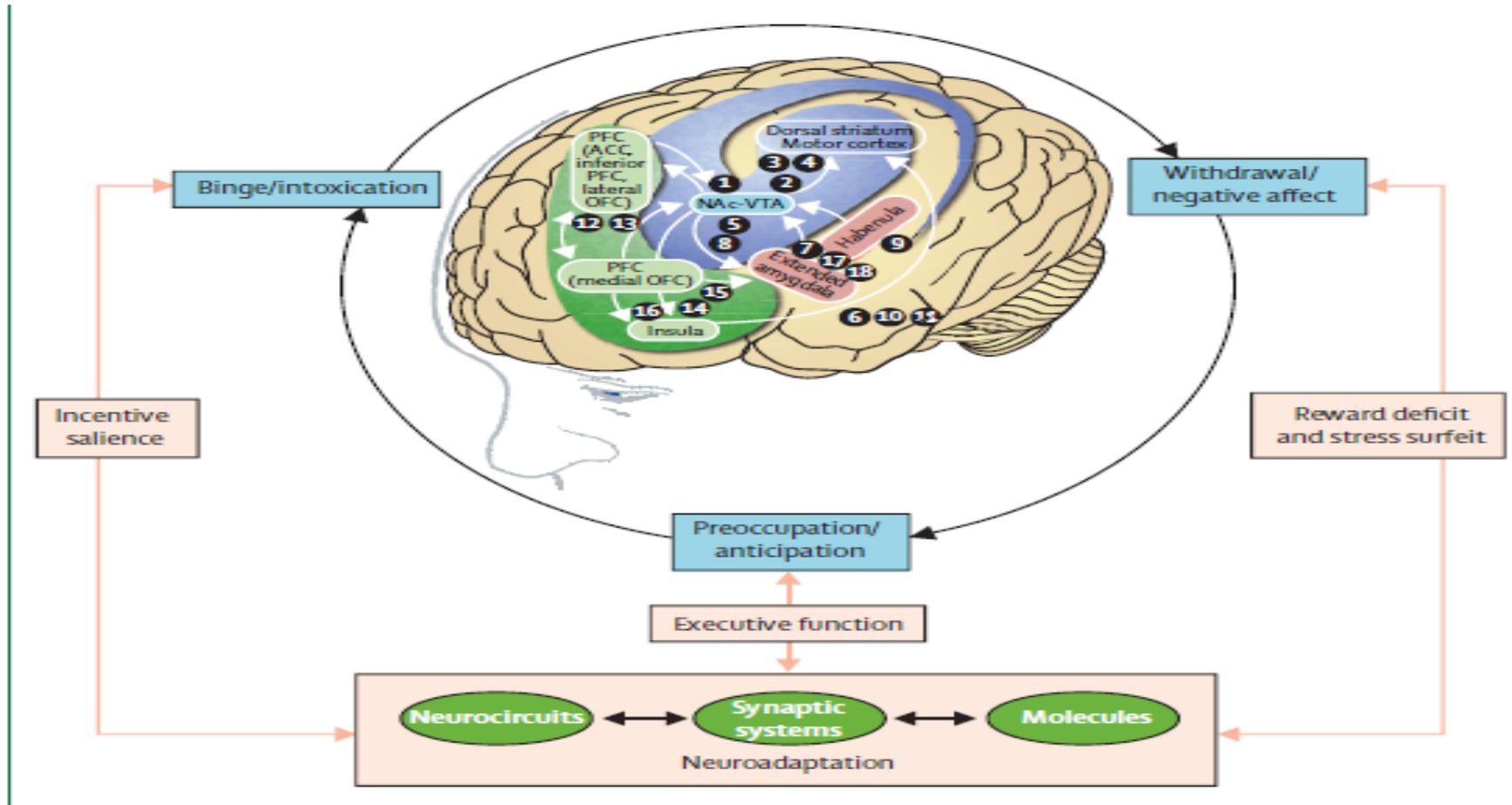
Amígdala Extendida relacionado con  
el afecto negativo y la abstinencia



CPF vm y vl vinculada a las ansiedades  
anticipatorias y preocupaciones asociadas al  
consumo (Alt Tareas Ejecutivas/Toma de  
decisiones)



## EL CIRCUITO ADICTIVO (KOOB 2017)



**Figure 1: Model of interacting circuits in which disruptions contribute to compulsive-like behaviours underlying drug addiction**

The overall neurocircuitry domains correspond to three functional domains: binge/intoxication (reward and incentive salience: basal ganglia [blue]), withdrawal/negative affect (negative emotional states and stress: extended amygdala and habenula [red]), and preoccupation/anticipation (craving, impulsivity, and executive function: PFC, insula, and allocortex [green]). Arrows depict major circuit connections between domains, and numbers refer to neurochemical and neurocircuit-specific pathways known to support brain changes that contribute to the allostatic state of addiction. PFC=prefrontal cortex. ACC=anterior cingulate cortex.

OFC=orbitofrontal cortex. NAc-VTA=nucleus accumbens-ventral tegmental area. Modified from Koob and Volkow (2010)<sup>9</sup> with permission from Nature Publishing Group.

# CORRELATO NEUROBIOLOGICO

---

La alteracion en la motivacion incentivada estaria asociada a desregulacion de la DA en el estriado limbico y ganglios basales (CRAVING HEDONICO, PRIMERAS ETAPAS DEL CONSUMO)

El afecto negativo estaria vinculado a alteraciones en el cingulo anterior de la corteza prefrontal y seria la expression clinica de una liberacion de la via glutamatergica dando lugar a lo que se conoce como amigdala extendida (CRAVING POR ALIVIO, RECAIDA, AUTOTRATAMIENTO, ETAPAS POSTERIORES )

La disfuncion ejecutiva estaria vinculada a alteracion en la regulacion entre funciones ejecutivas frías y calientes por parte de las areas dorsolateral y dorso medial de la corteza prefrontal (Toma de Decisiones erronea, falta de planificacion, errores predictivos)

# Cuatro instancias clinicas cruciales

---

- ❑ CRAVING/IMPULSIVIDAD
- ❑ RECAIDAS
- ❑ AFECTO NEGATIVO
- ❑ TOMA DE DECISIONES

# Craving

Existen en general dos tipos de Craving : Uno que surge a partir del anhelo por el consumo o búsqueda de emociones (Craving por recompensa) y otro que surge a partir del afecto negativo asociado al cese de consumo (Craving por alivio)

El Craving se asociaría con aumento de actividad en Areas prefrontales ( Cortex Cingulado Anterior, Insula y CPF Medial) lo cuál facilitaría las recaídas

Que la relevancia pase de la recompensa (búsqueda de emociones) al alivio podría estar mas determinada por la via glutamatergica que por la dopaminergica (Amigdala Extendida)

# CONEXIONES CPF-LIMBICO

- ❑ La actividad de la CPF en adictos estaría aumentada, principalmente la Dorsolateral (CPFdl) ,la ventromedial (CPFvm y la Orbito Frontal (COF) Dichas alteraciones son cruciales para la activación límbica, funciones ejecutivas y regulación de la recompensa
- ❑ Lo mencionado esta asociado con el craving, errores predictivos, conductas impulsivas y “toma de riesgos” que subyacen al Trastorno en general y a la recaída en particular
- ❑ Los cambios en la conectividad dorsal (CPFdl) estarían vinculadas en las funciones motoras , en el procesamiento cognitivo , en la formación de hábitos y en la toma de decisiones

# Recaída

---

- ❑ Es la interrupción de la abstinencia y en el tratamiento no está ligada exclusivamente al acto de consumir (Recaída en la conducta)
- ❑ Es uno de las instancias terapéuticas más sensibles y críticas
- ❑ Hay que diferenciar recaída de retorno a un consumo activo
- ❑ En el primer caso se hace referencia a un consumo en algún punto autolimitado, que lleva implícitamente el deseo de continuar tratamiento
- ❑ En el segundo, se vuelve (a veces rápidamente) o incluso se supera, en frecuencia e intensidad a etapas de consumo previo a la abstinencia

# RECOMPENSA Y EXPRESIÓN GENICA

- ❑ DFosB es uno de los genes de transcripción precoz que se activa a partir de la unión de DA con el receptor D 1
- ❑ Es biológicamente estable y permanece activado por varios días luego del cese de consumo
- ❑ DFosB tiene un efecto crucial en el incremento de la sensitivación del circuito de recompensa, que sería uno de los mecanismos asociados al craving hedónico y a los sentimientos de euforia durante el consumo activo
- ❑ A su vez su activación repetida puede producir cambios en N AC (hiperactivación) que se asociaría a la recaída
- ❑ La mayor expresión génica DFosB de algunos pacientes podría explicar porque vuelven rápidamente a un consumo activo y/o a dosis altas luego de haber permanecido abstinentes mucho tiempo

## Neuroepigenetics in Aging and Disease

Epigenome editing aims for an introduction or removal of chromatin marks at a defined genomic region using artificial EpiEffectors resulting in a modulation of the activity of the targeted functional DNA elements. Rationally designed EpiEffectors consist of a targeting DNA-binding module (such as a zinc finger protein, TAL effector, or CRISPR/Cas complex) and usually, but not exclusively, a catalytic domain of a chromatin-modifying enzyme. Epigenome editing opens a completely new strategy for basic research of the central nervous system and causal treatment of psychiatric and neurological diseases, because rewriting of epigenetic information can lead to the direct and durable control of the expression of disease-associated genes. Here, we review current advances in the design of locus- and allele-specific DNA-binding modules, approaches for spatial, and temporal control of EpiEffectors and discuss some examples of existing and propose new potential therapeutic strategies based on epigenome editing for treatment of neurodegenerative and psychiatric diseases. These include the targeted silencing of disease-associated genes or activation of neuroprotective genes which may be applied in Alzheimer's and Parkinson's diseases or the control of addiction and depression.

## **AFEECTO NEGATIVO**

Pena, sentimiento de auto conmisericordia (Lástima)

Ansiedad, intranquilidad

Impulsividad

Autorecriminations, autoincriminations

Pérdida de confianza en sí mismo, baja autoestima

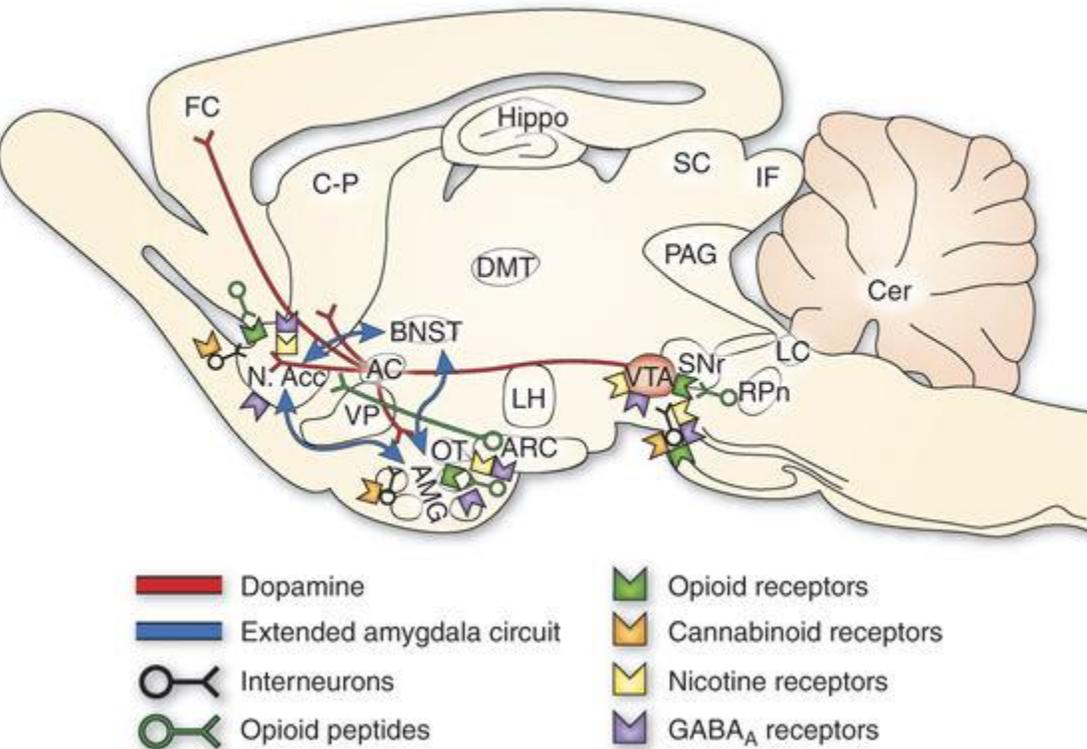
Estigmatización, culpa

Pérdida de motivación

Falta de deseo, anhedonia

# AMIGDALA EXTENDIDA

Neurochemical neurocircuits in drug reward



Anatómicamente está constituida por el núcleo central de la Amígdala, la hipófisis y la estria terminalis. Tiene una función adaptativa, ya que está asociada al temor, la disforia, el discomfort y la irritabilidad que aparecen ante situaciones amenazantes y/o adversas. En las adicciones (principalmente alcohol y cocaína) en los trastornos por ansiedad y en el TEPT esta hiperactivada y es lo que se conoce como afecto negativo (Dark Side). En los primeros días de abstinencia se intensifica pero si el paciente se mantiene en cesación, tiende a atenuarse y normalizarse.

Roberto et al 2017



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Psychiatry Research

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/psychres](http://www.elsevier.com/locate/psychres)



## Motivational factors and negative affectivity as predictors of alcohol craving



Samuel Pombo<sup>a,\*</sup>, M. Luísa Figueira<sup>a</sup>, Henriette Walter<sup>b</sup>, Otto Lesch<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Medical Psychology from Medical School of Lisbon, Psychiatric Service from Santa Maria Hospital, Lisbon, Portugal

<sup>b</sup> Medical University of Vienna, Department for Psychiatry and Psychotherapy, Vienna, Austria

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 4 February 2015

Received in revised form

28 December 2015

Accepted 27 February 2016

Available online 21 June 2016

#### Keywords:

Alcohol dependence

Craving

Cyclothymic temperament

Motivation to change

Negative affectivity

### ABSTRACT

Craving is thought to play an important role in alcohol use disorders. The recent inclusion of "craving" as a formal diagnostic symptom calls for further investigation of this subjective phenomenon with multiple dimensions. Considering that alcohol-dependent patients compensate negative physical/emotional states with alcohol, the aim of this study is to investigate alcohol craving and its correlation with drinking measures and affective personality dimensions. A sample of 135 alcohol-dependent patients (104 males and 31 females) was collected from a clinical setting. Subjects self-rated their cravings (Penn Alcohol Craving Scale) and the stage of change. Several personality scales were also administered. Craving was related to drinking *status*, abstinence time, age, and taking steps. After controlling for these conditions, psychological characteristics related to low self-concept, neuroticism, cyclothymic affective temperament, depression, and hostility were found to be predictors of craving in sober alcohol-dependent patients. Our results support craving as a component of the phenomenology of alcohol dependence and highlight the presence of unpleasant feelings as predictors of craving in sober alcohol-dependent patients without co-occurring psychiatric conditions. The predisposition to experience negative emotions may induce a stronger craving response and increase the likelihood of a first drink and a subsequent loss of control.

© 2016 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

# TOMA DE DECISIONES EN CALIENTE Y EN FRÍO (HOT AND COLD DECISION MAKING MODE)

Toma de decisiones es la capacidad para escoger entre dos o más opciones, lo que es mejor para esa persona en ese momento. Es un proceso complejo que involucra múltiples regiones corticales subcorticales. Se encuentra integrada necesariamente a la cognición social (Teoría de la mente). Es evaluable a través del IGT, el CGT y más recientemente DDT y WCST

Normalmente en este proceso cognitivo hay una interacción permanente entre componentes emocionales (Hot) y objetivos/tareas (Cold) o sea entre regiones prefrontales ventromediales y dorsales respectivamente. Actualmente es aceptado que lo emocional juega un papel fundamental en la toma de decisiones mayor al que juegan las funciones ejecutivas “frías”.

Manes et al 2013

En las adicciones dicho proceso se haya profundamente alterado , apareciendo con mayor frecuencia una toma de decisiones patológica en relación a la elección por la droga (relevancia), ya que predominarían el estriado ventral (N Acc) y amígdala sobre la región medial prefrontal. Es uno de los puntos cruciales en la rehabilitación

Además de la toma de decisiones también esta afectada en estos pacientes la planificación, ya que estaría alterada la conectividad entre DMN y Lobulo Temporal Medial

Esta se ocupa de traer información del pasado para realizar planes a futuro que es justamente una de las “core manifestation” de las adicciones (Dificultad para pensar en las consecuencias futuras de su consumo actual)

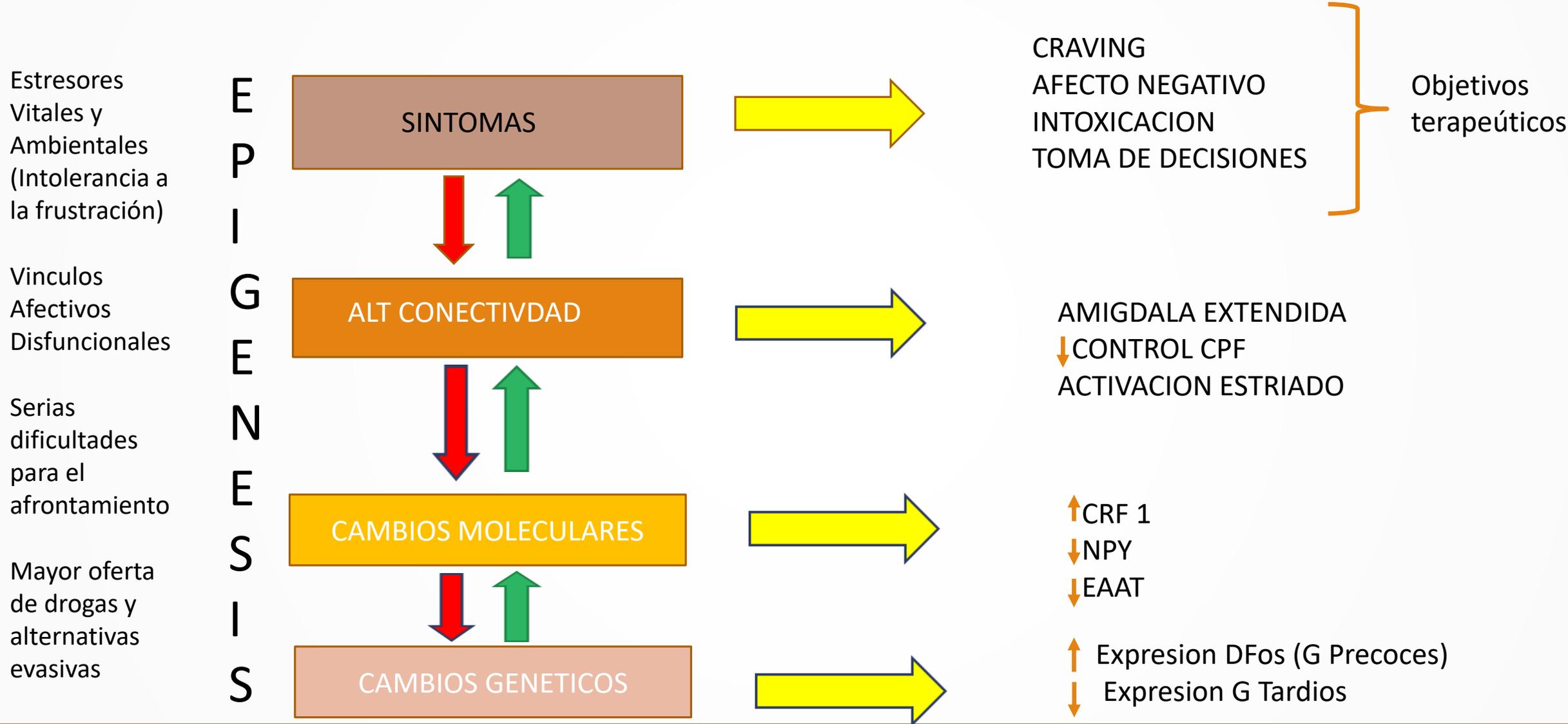
Ejemplos , abandono del tratamiento, “probarme con los chicos en la plaza,etc”

# ESTRÉS, CRF Y CONSUMO DE SUSTANCIAS

---

- ❑ CRF 1 modula estrés y respuesta emocional a estímulos ambientales
- ❑ La estimulación del receptor CRF 1 durante un tiempo prolongado producto de un estado de estrés intenso favorece el consumo de sustancias y las recaídas en pacientes en abstinencia (KOOB 2007)
- ❑ A su vez antagonistas de CRF1 bloquean la aparición de síntomas de ansiedad que surgen durante la dependencia alcohólica
- ❑ La abstinencia aumenta la síntesis de CRF y libera corticoides endógenos en amígdala que sumado a la transmisión glutamatérgica favorece la aparición de afecto negativo, errores predictivos y falla en la toma de decisiones (Roberto et al., 2012)
- ❑ Alteraciones en el sistema CRF inducido por estresores vitales, como la separación materna a edad temprana puede ser predictivo de beber anormal y conductas impulsivas en la adultez (Zorrilla 2013)

# INTEGRACION CLINICA-NEUROBIOLÓGICA



# MUCHAS GRACIAS !!!!



The poster features a central image of the ornate golden and black metal archway of the Mendoza International Airport, topped with an eagle. Below this are three smaller images: a landscape with trees, a statue of a man on a horse, and the interior of the airport terminal with a large glass roof.

**CONTRAPUNTOS EN PSIQUIATRÍA**

**5º CONGRESO INTERNACIONAL DE PSIQUIATRÍA CLÍNICA Y PSICOFARMACOLOGÍA**

**7º CONGRESO ARGENTINO DE ADOLESCENCIA, SALUD MENTAL Y TRASTORNOS ADICTIVOS**

**4ª JORNADA DE PSICOINMUNONEUROENDOCRINOLOGÍA EN MENDOZA**

**CEDES**  
CENTRO DE ESTUDIOS DE PSICOPATOLOGÍA Y PSICOFARMACOLOGÍA

**CESASIN**  
CENTRO DE ESTUDIOS DE PSICOPATOLOGÍA Y PSICOFARMACOLOGÍA

**MENDOZA**  
**2018 • Octubre 31**  
**Noviembre, 1, 2 y 3**  
**ARGENTINA**

**FECHA PARA AGENDAR**

**SEDE I**

**INTERCONTINENTAL MENDOZA**

**INFORMES**

[psiqui clinica2018@gmail.com](mailto:psiqui clinica2018@gmail.com)